

Małgorzata Malec-Milewska

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMKP, Warszawa

Ból u chorych na stwardnienie rozsiane

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiple*) jest postępującą chorobą układu nerwowego, prowadzącą do szeroko pojętej niepełnosprawności. Ból jest częstym objawem towarzyszącym tej jednostce chorobowej. W artykule przedstawiono, z jakimi problemami bólowymi najczęściej borykają się pacjenci z SM i w jaki sposób można złagodzić te dolegliwości. Przy założeniu, że połowa chorych z SM choruje na postać ciężką, daje to ponad 20 tysięcy osób, które wymagają pełnej opieki w wykonywaniu podstawowych czynności życiowych z powodu inwalidztwa i całkowitej niezdolności do samodzielnej egzystencji. Chorzy z SM powinni mieć zapewniony swobodny dostęp do opieki paliatywnej w zaawansowanym stadium choroby.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 1: 29–40

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, ból, jakość życia, leczenie bólu, opieka nad chorym ze stwardnieniem rozsiałym

Wstęp

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiple*) jest przewlekłą, postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), będącą następstwem uszkodzenia prawie wszystkich systemów funkcjonalnych układu nerwowego, która prowadzi do szeroko pojętej niepełnosprawności fizycznej, jak również zaburzeń w sferze psychicznej, poznawczej i psychospołecznej [1–3]. Choroba ta prowadzi do znacznego pogorszenia jakości życia we wszystkich jego sferach. Stwardnienie rozsiane dotyka najczęściej młodych dorosłych. Przebieg SM może być różny, od postaci lekkiej, wolno postępującej do ciężkiej, szybko postępującej i prowadzącej do całkowitej niesamodzielności w wykonywaniu podstawowych czynności życiowych [4]. Wyróżniamy następujące postaci SM: nawracającą stabilną (objawy występują okresowo, potem następuje poprawa), nawracającą z pogorszeniem (każdy nawrót choroby powiększa niesprawność) i pierwotnie postępującą (bez okresów remisji) [5]. Przebieg choroby u każdego pacjenta może być różny i zależny od wielu czynników, między innymi od skuteczności leczenia immunomodulującego, które jest niestety również ograniczone. Zgodnie z danymi Europejskiej

Platformy Stwardnienia Rozsianego (EMSP, *European Multiple Sclerotic Platform*) z 2011 roku leczeniem immunomodulującym objętych jest w Polsce 7% chorych, u pozostałych pacjentów stosowane jest tylko leczenie objawowe [6].

Liczba chorych na SM na całym świecie przekracza 2,5 miliona, z czego prawie 600 tysięcy mieszka w Europie. Częstość występowania tej choroby w Polsce wynosi 45–95 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców [7–9]. Przy założeniu, że połowa z nich choruje na postać ciężką, daje to ponad 20 tysięcy osób, które wymagają pełnej opieki w wykonywaniu podstawowych czynności życiowych z powodu inwalidztwa i całkowitej niezdolności do samodzielnego życia [6].

Zaawansowane stwardnienie rozsiane prowadzi do wielu powikłań, które zagrażają życiu, takich jak: zachłystowe zapalenie płuc, przewlekła niewydolność nerek, zakażenia układu moczowego, zaburzenia w utrzymaniu moczu, depresja czy odleżyny. Pacjenci chorzy na SM siedmiokrotnie częściej niż reszta populacji popełniają samobójstwa [10, 11]. Szereg współistniejących u chorego z SM problemów sprawia, że opiekę nad nim powinni sprawować lekarze różnych specjalności: neurolog, internista (nefrolog, pulmonolog), chirurg, ortopeda, psychiatra, psycholog,

Adres do korespondencji: dr n. med. Małgorzata Malec-Milewska
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMKP
ul. Czerniakowska 231, Warszawa
e-mail: lmilewski@post.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 1, 29–40
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

rehabilitant, specjalista medycyny bólu i specjalista medycyny paliatywnej [3]. W momencie, kiedy u chorego dojdzie do trwałego inwalidztwa i niezdolności do samodzielnej egzystencji, powinien mieć swobodny dostęp do opieki paliatywnej [12].

Ben-Zacharia [1] dzieli objawy występujące u chorego z SM na trzy kategorie. Za objawy pierwszego stopnia uznane są: zmęczenie i znużenie, spastyczność, zaburzenia widzenia, dysfunkcje zwieraczy, ból, zaburzenia poznawcze, dysfunkcje seksualne, problemy z mową i połykaniem. Objawy drugiego stopnia to: zakażenia układu moczowego, uszkodzenia skóry (odparzenia, odleżyny), uszkodzenia układu kostno-stawowego (złamania, zwichnięcia stawów), nadmierna senność, infekcje układu oddechowego, upośledzenie codziennej aktywności. Do objawów trzeciego stopnia należą: depresja, zaburzenia psychiczne (myśli i próby samobójcze), izolacja społeczna, problemy finansowe, problemy rodzinne (trudności w zajęciu w ciąży, trudności w sprawowaniu opieki nad dziećmi, rozwody).

Ból należy do objawów pierwszego stopnia, ale współtowarzyszy również takim objawom drugiego stopnia, jak: uszkodzenia skóry, infekcje układu moczowego czy uszkodzenia układu kostno-stawowego. Ból dotyka 29–86% chorych z SM i znacznie pogarsza ich jakość życia. Duża rozpiętość danych dotyczących częstości występowania bólu wynika z braku jednoznacznych kryteriów rozpoznawania bólu w SM, małej liczby badań dotyczących bólu jako jedynego objawu oraz oceny bólu, które są wykonywane niezależnie od postaci SM i zaawansowania niesprawności. Ból jest uznawany za najgorszy objaw SM przez 32% chorych, a 23% pacjentów podaje ból jako pierwszy objaw tej choroby [5, 13, 14].

Ból u chorych na stwardnienie rozsiane

Ból u chorych na SM jest najczęściej następstwem uszkodzenia układu nerwowego przez podstawowy proces chorobowy. Może mieć charakter obwodowego lub ośrodkowego bólu neuropatycznego, bólu receptorowego, idiopatycznego (funkcjonalnego), jatrogennego lub mieszanego. Dolegliwości bólowe w SM mogą mieć charakter napadowy lub przewlekły. Zespoły bólowe charakterystyczne dla SM to: zapalenie nerwu wzrokowego i objaw Lhermitte'a. Najczęstszym typem dolegliwości bólowych są: spastyczne bóle kończyn, bolesne toniczne skurcze mięśniowe, neuralgia trójdzielna, bóle pleców i bóle głowy [5, 14]. Postępująca wraz z chorobą dysfunkcja narządu ruchu, złamania, zwichnięcia stawów, narastająca spastyczność mogą powodować bóle układu mięśniowo-szkieletowego, zwłaszcza w momencie zmiany pozycji. Dolegliwości może w tym przypadku łagodzić,

oprócz odpowiednio dobranej fizykoterapii, przyjęcie właściwej dla danego chorego pozycji bezbólowej. Należy jednak pamiętać, że chory na SM ma trudności z utrzymaniem moczu i w nocy wielokrotnie wstaje do toalety, zatem kłopot związany z tą wydawałoby się prozaiczną czynnością (wielokrotne wstawanie z łóżka, kiedy uda się wreszcie przyjąć pozycję bezbólową) może się stać dodatkowym bardzo uciążliwym problemem. Powodem dolegliwości bólowych u chorych z SM mogą być również zmiany w obrębie skóry (odparzenia i odleżyny) — priorytetowa w tym przypadku jest profilaktyka (fizykoterapia, częste zmiany pozycji, masaże). W przypadku powstania odleżyn niezbędne jest ich właściwe opracowanie chirurgiczne, a dobry efekt przeciwbólowy może przynieść terapia powierzchniowa z użyciem leków znieczulających miejscowo i opioidów, stosowana razem z systemowym podawaniem leków przeciwbólowych [13, 15].

Jeżeli dolegliwości bólowe mają średnie lub duże natężenie (NRS > 5) (skala oceny bólu — NRS, *numeric rate scale*, w której 0 oznacza zupełny brak bólu, a 10 — ból najsilniejszy do wyobrażenia), obserwuje się u chorych wiele dodatkowych problemów, takich jak depresja, lęk, zaburzenia snu, obniżenie ogólnej sprawności, w tym sprawności intelektualnej, trudności w pracy i problemy w życiu rodzinnym [16].

Zespoły bólowe o typie bólu neuropatycznego u chorych ze stwardnieniem rozsianym

Neuralgia trójdzielna (NT)

Jest to najczęstszy nerwoból twarzy. Występuje w 3–6 przypadkach na 100 tysięcy populacji. Objawia się nagłym bólem trwającym od kilku sekund do dwóch minut, który najczęściej jest zlokalizowany w obszarze unerwienia drugiej i trzeciej gałęzi nerwu V. Bólowi towarzyszy zwykle miejscowa przeczulica skóry. Ból ma duże natężenie NRS > 8, jest rwący, promieniuje ku dołowi wzdłuż nerwu, często wywołuje wykrzywienie, grymas twarzy, utrudniający mówienie, mycie i wycieranie twarzy, golenie, jedzenie i picie. Pojawia się w seriach gwałtownych napadów. Cechą charakterystyczną neuralgii jest obecność stref spustowych, czyli punktów lub okolic, których nawet lekkie dotknięcie wywołuje napad bólu. Częstotliwość napadów wynosi od kilku do kilkunastu na dobę, ale z czasem ich liczba zwiększa się, a ból może zmieniać charakter na stały. Choroba może trwać od kilku tygodni do wielu miesięcy, a nawet lat. Ból występuje jednostronnie, chociaż po okresie remisji może się pojawić po stronie przeciwnej. Obustronny nerwoból trójdzielny występuje niezmiernie rzadko — w 2–5% przypadków i nigdy jednocześnie.

Jeżeli między napadami pojawią się ubytki neurologiczne, należy brać pod uwagę organiczne tło choroby. Okresy remisji mogą trwać miesiące lub lata. Z upływem lat okresy te stają się coraz krótsze, a ataki bólu zwiększają intensywność i czas trwania.

Przyczyna powstawania neuralgii trójdzielnej pozostaje niejasna. U części chorych nerwoból może być wyzwalany uciskiem nerwu przez otaczający łuk miażdżycowo zmienionej tętnicy mózgowej, zwłaszcza w miejscu wnikanía nerwu do mostu. Nerwoból trójdzielny symptomatyczny występuje również u 3–5% chorych na SM. Za przyczynę w tym wypadku uznaje się ogniska demielinizacyjne w obrębie mostu, ale również w neuralgii symptomatycznej badania obrazowe OUN wykazywały obecność konfliktu naczyniowo-nerwowego. Ból o typie neuralgii trójdzielnej w SM występuje zwykle u chorych młodszych niż w przypadku postaci idiopatycznej. Dolegliwości dwustronne ma 11–31% chorych. U kilku procent neuralgia trójdzielna to pierwszy objaw SM [17, 18].

Leczenie neuralgii trójdzielnej

Najskuteczniejsze są leki przeciwpadaczkowe, zwłaszcza karbamazepina i od niej należy rozpocząć leczenie (w dawkach stopniowo zwiększających się, rozpoczynając od 100 do 1200 mg/dobę w dawkach podzielonych). Podczas stosowania karbamazepiny należy monitorować funkcje wątroby oraz kontrolować stężenia sodu, który ma tendencję do obniżania się, zwłaszcza u pacjentów w wieku podeszłym. Karbamazepina jest metabolizowana przez 4 podtypy cytochromu P450 (CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i CYP1A2), dlatego leki, które hamują lub indukują w.w. enzymy, będą wpływały na skuteczność i bezpieczeństwo jej stosowania. Karbamazepina skraca okres półtrwania lamotryginy, a lamotrygina nasila efekt działania karbamazepiny. Leki te należy łączyć ze sobą ostrożnie ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona. Karbamazepina zmniejsza skuteczność leków przeciwpadaczkowych. Zmniejsza również skuteczność działania benzodwiazepin i leków przeciwdepresyjnych poprzez przyspieszenie ich metabolizmu oraz skuteczność przeciwwzkrzepową warfaryny. Połączenie z antagonistami wapnia prowadzi do wzrostu ryzyka nefrotoksyczności, a połączenie z paracetamolem prowadzi do wzrostu ryzyka hepatotoksyczności. W przypadku złej tolerancji lub braku poprawy po karbamazepinie zalecane są inne leki przeciwpadaczkowe: okskarbazepina 300–3600 mg/dobę, gabapentyna 300–3600 mg/dobę, pregabalina 75–600 mg/dobę i lamotrygina 50–400 mg/dobę. Pewną skutecznością cechuje się również baclofen stosowany w dawce od 10 do 50 mg/dobę, jak również clonazepam, chociaż ze względu na przynależność do grupy benzodwiazepin nie jest zalecany w przewlekłej terapii.

W przypadkach opornych na farmakoterapię zalecana jest termolezja zwoju Gassera lub odbarczające leczenie chirurgiczne w przypadkach potwierdzonego konfliktu naczyniowo-nerwowego. Mikronaczyniowa dekompresja nerwu trójdzielnego nie jest jednak tak efektywna u chorych z SM jak w przypadku klasycznej neuralgii trójdzielnej [17–20].

Wskazaniem do neurodestrukcji zwoju Gassera jest neuralgia trójdzielna niepoddająca się leczeniu farmakologicznemu. Neuroлиза tego zwoju przy użyciu glicerolu, a wcześniej alkoholu, została prawie całkowicie wyparta przez dużo bezpieczniejszą technikę termolezji. Zabieg neurodestrukcji zwoju Gassera powinien wykonywać tylko doświadczony anestezjolog lub neurochirurg przy użyciu nowoczesnej aparatury RTG. Zabieg termolezji zwoju Gassera, wykonany prawidłowo technicznie, jest obciążony niewielką liczbą trwałych powikłań. Groźne powikłania, takie jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ropień, porażenie nerwów czaszkowych czy ślepota, zdarzają się bardzo rzadko. U około 25% chorych może się pojawić upośledzenie czucia, w 1% — *anestesia dolorosa*, w 1–2% — zapalenie rogówki, ale aż w 20% może wystąpić niedoczulica rogówki. Do częstych powikłań należą: przykurcz mięśni twarzy lub mięśni żwaczy, przeczulica obejmująca dermatom uszkodzonego nerwu, piekący ból twarzy, obrzęk. Ich częstość w dostępnych pozycjach piśmiennictwa jest bardzo różna i waha się od 0,4–0,8 do 30% [21].

Objaw Lhermitte’a

Występuje u 15–25% pacjentów z SM. Chorzy opisują ten rodzaj bólu jako krótkotrwały epizod bólu o lokalizacji i charakterze podobnym do napadu neuralgii trójdzielnej „wyładowanie elektryczne” (ale nie tak bolesne jak w klasycznej NT). Ból jest wywołany przez pochylenie głowy do przodu. W odróżnieniu od NT ból pierwotnie zlokalizowany w obrębie twarzy zwykle rozprzestrzenia się na inne części ciała. Niekiedy występuje przez pewien czas, po czym ustępuje samoistnie. Stwierdzono zależność tego objawu od obecności ognisk demielinizacyjnych w obrębie odcinka szyjnego rdzenia kręgowego. Przyczyną bólu są wyładowania ekotopowe. Objaw ten często występuje u chorych na SM, zwykle nie jest to jednak ból o dużym natężeniu. W jednym z badań randomizowanych potwierdzono skuteczność dożylną lidokainy, co potwierdzałoby rolę ekotopowych wyładowań w patomechanizmie objawu Lhermitte’a [22].

Silny ból kończyn (bolesna dyzestezja kończyn)

Występuje u 12–28% chorych na SM. Jest to stały, palący, pulsujący ból obwodowych części kończyn, nasilający się w nocy, z zaburzeniami czucia temperatury, pogłębiający niesprawność pacjentów. Pojawia

Tabela 1. Leczenie bólu neuropatycznego w stwardnieniu rozsianym (wg [22])

Rodzaj bólu Występowanie (%)	Mechanizm powstawania	Możliwości leczenia
Stały ból kończyn (12–28%)	Ból z deafferentacji pochodzenia wzgórzowego lub korowego, spowodowany uszkodzeniem szlaków rdzeniowo-wzgórzowo-korowych	Leki przeciwdepresyjne Kanabinoidy
Neuralgia trójdzielna (3–5%)	Wyładowania ektopowe generowane przez wewnątrzaksonalną demielinizację (ucisk) w obrębie pierwotnych włókien aferentnych nerwu trójdzielnego	Blokery kanału sodowego Mikronaczyniowa dekompresja
Objaw Lhermitte’a (15–25%)	Wyładowania ektopowe generowane przez demielinizację w obrębie pierwotnych włókien aferentnych rdzenia kręgowego	Blokery kanału sodowego

się częściej u pacjentów z postaciami choroby pierwotnie postępującą i nawracającą z pogorszeniem. Za patomechanizm odpowiadają zmiany demielinizacyjne w szyjnym i piersiowym odcinku kręgosłupa i zmiany degeneracyjne w OUN. Nie stwierdza się zmian w obwodowych zakończeniach nerwowych (tab. 1) [22].

Leczenie bólu neuropatycznego

Pomimo niewątpliwego postępu współczesnej medycyny oraz badań prowadzonych w wielu ośrodkach na całym świecie ból neuropatyczny nadal pozostaje bardzo trudnym problemem terapeutycznym. Okazuje się, że tylko u 50% chorych uzyskuje się 30–50-procentową ulgę w dolegliwościach bólowych, pozostała część pacjentów nie odczuwa poprawy po żadnym z zastosowanych leków. Podstawą postępowania jest odpowiednio dobrana, najlepiej oparta na mechanizmie bólu, właściwie prowadzona farmakoterapia z zastosowaniem przede wszystkim leków adjuwantowych. Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*) w uśmierzaniu bólu neuropatycznego lekami pierwszej linii są: trójkłoniczne leki przeciwdepresyjne (TLPD) oraz pregabalina i gabapentyna (w bólu ośrodkowym pregabalina, lamotrygina, karbamazepina i okskarbazepina). Plastry 5% lidokainy i 8% kapsaicyny oraz duloksetyna i wenlafaksyna są zaliczane do leków drugiej linii, opioidy — do leków trzeciej linii, a kanabinoidy — do czwartej.

Do niedawna rola opioidów w leczeniu bólu neuropatycznego była podważana, był on nawet określany jako „oporny na opioidy”. Aktualnie coraz większa liczba badań potwierdza skuteczność opioidów, zwłaszcza tramadolu, oksykodonu, buprenorfiny i metadonu, w uśmierzaniu przewlekłego bólu neuropatycznego. Leki te, zastosowane w odpowiedniej dawce, dają przynajmniej częściową, a często znaczącą ulgę w dolegliwościach bólowych. Zostały one opisane poniżej w części dotyczącej farmakoterapii bólu receptorowego [23].

Leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego można wspierać technikami inwazyjnymi. Wskazane są blokady układu współczulnego, obejmujące obszar odczuwanego bólu, ponieważ im dłużej trwa ból neuropatyczny, tym jest on bardziej zależny od układu współczulnego. Z inwazyjnych neurodestrukcyjnych zabiegów neurochirurgicznych w bólu niepoddającym się leczeniu możliwe jest wykonanie zabiegu DREZotomii. Zabieg ten polega na zniszczeniu bocznej części sfery wejściowej korzeni grzbietowych (DREZ, *dorsal root entry zone*), czego konsekwencją jest zmniejszenie miejscowej pobudliwości aferentnych włókien czuciowych. Efektem DREZotomii jest zniesienie nieprawidłowej aktywności neuronów w rogach tylnych rdzenia kręgowego oraz przerwanie aferentnych dróg przewodzenia bólu. Wskazaniemi do zabiegu są bóle o ograniczonej topografii, w tym zwłaszcza bóle neuropatyczne. Wskazaniem są również dolegliwości bólowe współistniejące ze zwiększoną spastycznością. Efekt analgetyczny po DREZotomii obserwowany jest u ponad połowy pacjentów. Możliwe komplikacje to niedowład kończynowy, zaburzenia funkcji zwieracza pęcherza moczowego, płynotok, zaburzenia czucia głębokiego, zakażenia ran, krwiaki kanału kręgowego i niestabilność kręgosłupa [24].

Zespoły bólowe o typie bólu receptorowego u chorych ze stwardnieniem rozsianym

Zapalenie nerwu wzrokowego (ZNV)

Występuje u 20% chorych z SM. Ból w tej jednostce rzadko jest poddawany ocenie. Zapalenie nerwu wzrokowego jest często wczesnym objawem SM. U około 42% pacjentów z ZNV w ciągu 10 lat rozwinie się SM. Objawami ZNV są: jednostronny ból gałkowi nasilający się podczas ruchów gałek ocznych, z jednostronnymi zaburzeniami widzenia. Jeśli brak jest obrzęku tarczy nerwu wzrokowego i zmian w rezonansie magnetycznym, mniejsze jest prawdopodo-

bieństwo wystąpienia SM. Za patomechanizm ZNW uznawany jest proces zapalny w obrębie pnia nerwu, który aktywuje nocyceptory wewnątrznerwowe unerwione przez *nervi nervorum*. Taki mechanizm może potwierdzać tępy charakter bólu [25, 26].

W leczeniu ZNW stosuje się kortykosteroidy, po podaniu których dolegliwości bólowe szybko się zmniejszają. Preferowanym steroidem jest metylprednizolon (1 g/dobę i.v., przez 3 dni) ze względu na to, że powoduje on również szybszą poprawę ostrości wzroku. Dane na temat leczenia zapalenia nerwu wzrokowego są jednak niepewne, ponieważ brakuje piśmiennictwa, opartego na dobrze przygotowanych i konstruowanych badaniach klinicznych (25, 26).

Ból mięśniowo-szkieletowy

Wynika prawdopodobnie z odnerwienia mięśni i braku ich elektrycznej stymulacji. Bólowi towarzyszy osłabienie mięśni, wzmożona ich spastyczność i utrata mobilności (wtórne zespoły bólu mięśniowo-szkieletowego), szczególnie dolnego odcinka kręgosłupa, co może prowadzić do rozwoju wad postawy (10–16% pacjentów z SM). Zmniejszenie aktywności ruchowej pacjentów prowadzi do osteoporozy i utraty elastyczności ścięgien (zesztywnienia w stawach). Patomechanizm bólu mięśniowo-szkieletowego nie jest jednak do końca wyjaśniony. Leczenie nie jest łatwe, ponieważ trudno jest prowadzić leczenie ukierunkowane na mechanizm powstawania bólu, nie znając dokładnie tego mechanizmu. Stosuje się wielokierunkowe postępowanie zalecane jak w przypadku bólu mięśniowo-szkieletowego o innym charakterze.

W leczeniu farmakologicznym zastosowanie mają: paracetamol, NLPZ systemowe i miejscowe, słabe i silne opioidy oraz miorelaksanty. Z metod nefarmakologicznych ważna jest edukacja pacjentów, utrzymanie możliwie jak największej aktywności ruchowej poprzez wczesne rozpoczęcie ćwiczeń poprawiających zakres ruchów i sprawność mięśni, terapia manualna i fizykoterapia (laseroterapia, TENS) oraz techniki psychologiczne i akupunktura [22].

Bóle głowy

Występują u 13–64% pacjentów z SM. Europejska Rada Mózgu (EBC, *European Brain Council*) ocenia, że migrena występuje u pacjentów z SM trzy razy częściej (34%) niż w ogólnej populacji (10%), nie dotyczyło to napięciowych bólów głowy. W porównaniu z pacjentami chorymi na SM z bólami i bez bólów głowy, pacjenci z bólem są młodszy, częściej są to kobiety i częściej z postacią SM nawracającą z pogorszeniem. Nasilenie napadów migren może zwiastować rzut SM. W rezonansie magnetycznym u pacjentów z SM i migreną stwierdzono obecność demielinizacji w śródmózgowiu (w istocie szarej okołowodociągowej [PAG, *periaqueductal grey*], istocie czarnej, jądrze czerwionym). U pacjentów z ogniskami demielinizacji w okolicy PAG czterokrotnie wzrasta liczba bólów głowy w porównaniu z pacjentami z SM bez zmian w tej okolicy. Występowanie ognisk demielinizacyjnych (C1-C2) może powodować wystąpienie ostrej formy trójdzielnno-autonomicznego bólu głowy i neuralgii nerwu potylicznego (tab. 2) [22, 27].

Tabela 2. Leczenie bólu receptorowego (wg [22])

Rodzaj bólu Występowanie (%)	Mechanizm powstawania	Możliwości leczenia
Zapalenie nerwu wzrokowego (20%)	Wewnątrznerwowy proces zapalny, który aktywuje wewnątrznerwowe nocyceptory w <i>nervi nervorum</i>	Kortykosteroidy
Ból mięśniowo-szkieletowy spowodowany zaburzeniami postawy (bd.)	Zaburzenia postawy wtórne do zaburzeń motorycznych	Standartowe leczenie farmakologiczne i fizjoterapia dla bólu mięśniowo-szkieletowego
Ból dolnego odcinka kręgosłupa (10–16%)	Nie ma jednoznacznych badań potwierdzających, że poza zaburzeniami postawy SM nie wpływa bezpośrednio na powstanie bólu dolnego odcinka kręgosłupa	Standartowe leczenie farmakologiczne i fizjoterapia dla bólu dolnego odcinka kręgosłupa
Migrena (34%)	Współudział czynników predysponujących dwóch schorzeń Uszkodzenie w OUN	Standartowe leczenie przeciwmigrenowe
Napięciowy ból głowy (21%)	Nie ma dowodów przeciwko współistnieniu innych przyczyn dolegliwości	Standartowe leczenie napięciowego bólu głowy

bd. — brak danych; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

Leczenie farmakologiczne bólu receptorowego

Wydaje się, że chorzy z SM cierpiący z powodu bólu mięśniowo-powięziowego poddają się najczęściej samoleczeniu przy użyciu ogólnie dostępnych bez recepty leków z grupy niesteroidowych przeciwzapalnych i/lub paracetamolu. Warto jednak pamiętać, że leki te są obarczone dużą liczbą możliwych powikłań i interakcji, których wystąpienie jest szczególnie niekorzystne u chorych z SM. Zastosowanie małej dawki silnego opioidu, co powszechnie uznaje się za leczenie z poziomu II szczebla drabiny analgetycznej, lub włączenie słabego opioidu będzie dla chorego dużo bardziej bezpieczne i skuteczne. Światowa Organizacja Zdrowia rekomenduje użycie opioidów w przewlekłym bólu nienowotworowym o natężeniu od umiarkowanego do silnego. Priorytetowe znaczenie w bólu w narządzie ruchu u chorych z SM ma jednak fizjoterapia, terapia zajęciowa i psychoterapia. Pacjenci chorzy na spastyczność w przebiegu SM są szczególną grupą, u których fizjoterapia musi uwzględniać aktualne potrzeby, musi być nastawiona na poprawę jakości życia i dostosowywać koncepcje ruchowe i pomoce ortopedyczne tak, aby zapewnić pacjentowi jak największą samodzielność i niezależność. Już na etapie pojawienia się pierwszych trudności z poruszaniem kończynami obserwujemy wystąpienie zaburzeń napięcia mięśniowego w obrębie mięśni odpowiedzialnych za utrzymanie prawidłowej postawy ciała. Sprawność mięśni odpowiedzialnych za stabilność posturalną jest niezbędna do prawidłowych obrotów ciała w pozycji leżącej, prawidłowego siadania, wstawania i chodzenia oraz do wykonywania precyzyjnych ruchów kończyn górnych. Zaburzenia stabilności prowadzą do upadków i w konsekwencji do wzrostu patologicznego napięcia mięśniowego. Ruch staje się coraz mniej efektywny i powoduje narastanie zmęczenia, które jest wynikiem angażowania do pracy stale tych samych grup mięśniowych. Chorzy zaczynają używać wtedy coraz więcej pomocy ortopedycznych (kule, chodziki), co jeszcze bardziej utrudnia utrzymanie prawidłowej postawy i nasila nieprawidłowe napięcie mięśniowe [7]. Chorzy na SM, którzy odczuwają dolegliwości bólowe są zwykle w gorszym stanie psychicznym, częściej cierpią na depresję i wykazują głębsze deficyty dotyczące pełnionych ról społecznych. Dlatego niezbędnym elementem leczenia jest psychoterapia. Autorka artykułu uważa, że chorzy bólowi z SM dużą pomoc mogliby uzyskać w poradniach leczenia bólu i w ośrodkach opieki paliatywnej. Niestety bardzo rzadko chorzy ci kierowani są do tych placówek. W poradni leczenia bólu Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii, którą prowadzi autorka, jedynymi pacjentami szukającymi pomocy są chorzy z objawami neuralgii trójdzielnej, która nie poddaje się klasycznemu leczeniu farmakologicznemu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Paradoksalnie NLPZ, chociaż obciążone wieloma działaniami niepożądanymi, są przez pacjentów postrzegane jako bezpieczne. Jednakże ryzyko powikłań, często groźnych dla życia, jest wysokie. Dotyczy to zwłaszcza ryzyka rozwoju niewydolności krążenia, niewydolności nerek i krwawienia z przewodu pokarmowego. NLPZ obniżają skuteczność wszystkich leków hipotensyjnych, pogłębiając jednocześnie ich efekt nefrotoksyczny. Stosowanie łączne NLPZ z kwasem acetylosalicylowym budzi również wiele wątpliwości (antagonizowanie przeciwplatekowego działania aspiryny). Z kolei stosowanie NLPZ w skojarzeniu z aspiryną, glikokortykosteroidami (GKS) lub doustnymi dwufosfonianami zwiększa ryzyko owrzodzeń żołądka i dwunastnicy oraz krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego. W przypadku skojarzenia NLPZ z GKS najmniejsze ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego jest związane ze stosowaniem deksametazonu. Wynika to głównie z faktu, że lek ten nie posiada aktywności mineralokortykoidowej. Zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego opisywano również u pacjentów leczonych NLPZ w skojarzeniu z selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) i inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*), które zmniejszają wychwyt zwrotny serotoniny przez płytki krwi, pogarszając ich zdolności zlepne. Ryzyko krwawień jest też wyższe u chorych przyjmujących preparaty heparyny, także drobnocząsteczkowe. Stosowanie NLPZ z doustnymi antykoagulantami zwiększa od 6 do 13 razy ryzyko wystąpienia krwawiącego wrzodu żołądka i dwunastnicy, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym i u tych pacjentów, u których znormalizowana wartość wskaźnika krzepliwości (INR, *international normalized ratio*) jest niestabilna. NLPZ mogą wpływać na farmakokinetykę doustnych antykoagulantów, między innymi poprzez wypieranie tych ostatnich z połączeń z albuminami. Większość NLPZ charakteryzuje się wysokim stopniem wiązania z albuminami (97–99,5%). Za szczególnie obecnie niezalecany NLPZ uznano popularny w Polsce diklofenak — jego stosowanie u pacjentów po incydentach naczyniowych, jak i u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego incydentu powoduje zwiększone ryzyko ostrego udaru mózgu i zawału serca [20, 28].

Z pewnością NLPZ stanowią ważny element uśmierzania bólu w narządzie ruchu. Wszystkie struktury stawowe poza chrząstką są bogato unerwione, dlatego ból ten cechuje zwykle duże natężenie. Główną rolę w procesie powstawania obwodowego bólu zapalnego odgrywają prostaglandyny, dlatego NLPZ,

których podstawowy mechanizm działania polega na blokowaniu ich syntezy, stanowią ważny składnik w leczeniu tego rodzaju bólu.

Stężenie NLPZ w surowicy krwi wyznacza jego działanie przeciwbólowe, a stężenie leku w stawie — jego działanie przeciwzapalne.

Interesujące wydaje się zwrócenie większej uwagi zwłaszcza chorych z SM na miejscowe podawanie NLPZ jako formę leczenia wspomagającą efekt przeciwbólowy, ewentualnie przeciwzapalny. Ich efekt wykorzystuje się zwłaszcza w ostrych bólach mięśniowo-szkieletowych. Liczne badania kliniczne dowiodły, że po podaniu NLPZ miejscowo na skórę stężenie leku w surowicy osiąga zaledwie 5–15% wartości tego stężenia, które uzyskujemy po podaniu systemowym. Nie zmienia tego faktu wielokrotność podań. Penetrację leków można znacząco poprawić za pomocą ultradźwięków i jontoforezy. Koncentracja NLPZ po klasycznym podaniu przezskórnym jest w chrząstce stawowej i łątkach od 4 do 7 razy większa, a w pochewkach ścięgniętych i w kaletkach maziowych — nawet kilkadziesiąt razy większa niż po podaniu NLPZ drogą doustną. W bólu zapalnym celowym wydaje się połączenie terapii miejscowej z NLPZ podanym drogą doustną. Połączenie obu dróg podania (terapia komplementarna) zapewni właściwą penetrację leku do wszystkich struktur stawowych i zwiększy gwarancję zahamowania procesu zapalnego, a uzyskana dzięki takiemu połączeniu możliwość redukcji dawki NLPZ stosowanego systemowo wpłynie korzystnie na poprawę bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem tej grupy leków [15].

Paracetamol

Lek względnie bezpieczny u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, może być więc stosowany przez chorych z SM. Można go podawać łącznie z opioidami, ponieważ redukuje zapotrzebowanie na te ostatnie. Należy pamiętać, że dawka 4 g/dobę jest jednak zbyt wysoka dla chorych z niską masą ciała, a także o zwiększonym ryzyku działania hepatotoksycznego paracetamolu po zastosowaniu łącznym z induktorami enzymów CYP450 (rifampicyną, fenytoiną, karbamazepiną i barbituranami). Ryzyko powikłań toksycznych po zażyciu paracetamolu jest wyższe u chorych na nowotwór, pacjentów z chorobą AIDS, zapaleniem wątroby typu C, marskością wątroby, niedożywionych i alkoholików. Należy także pamiętać o znacznym ryzyku interakcji między paracetamolem a warfaryną, czego skutkiem może być wzrost ryzyka krwawień [20, 28].

Tramadol

Lek przeciwbólowy o podwójnym mechanizmie działania. Analgeza po podaniu tramadolu wynika za-

równo z oddziaływania leku na receptory opioidowe μ , jak i z aktywacji układu noradrenergicznego i serotonergicznego. Za efekt opioidowy leku odpowiada 0-desmetylotramadol — główny aktywny metabolit, który powstaje przy udziale CYP2D6 i ma 700 razy większe powinowactwo z receptorem opioidowym μ . Drugim metabolitem tramadolu jest nieaktywny N-metylatramadol, który powstaje przy udziale CYP3A4. Za działanie na układ monoamin odpowiada głównie lek macierzysty. Aż 90% tramadolu i jego metabolitów jest wydalone przez nerki. Z tego powodu u chorych z ciężką niewydolnością wątroby i nerek zaleca się zmniejszenie dawek tramadolu do max 200 mg/dobę. Mniejszą skuteczność tramadolu obserwuje się w populacji tzw. wolnych metabolizerów oraz u chorych otrzymujących równocześnie inhibitory CYP2D6 (duloksetynę, fluoksetynę, paroksetynę, sertralinę, citalopram, haloperidol, metoklopramid). Lekami, które zmniejszają efekt przeciwbólowy tramadolu, są również ondansetron i karbamazepina. Osłabienie efektu analgetycznego tramadolu w przypadku równoczesnego stosowania ondansetronu tłumaczy się przede wszystkim antagonizmem ondansetronu w stosunku do receptorów serotoninowych, z kolei w przypadku równoczesnego podawania karbamazepiny, która jest silnym induktorem CYP3A4 — nasileniem przemiany tramadolu do nieaktywnego metabolitu N-metylotramadolu. Najczęściej występującymi objawami niepożądanymi (w początkowej fazie terapii) są nudności i nadmierne pocenie się. Z oddziaływaniem tramadolu na układ monoamin wiąże się ryzyko wystąpienia potencjalnie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego u chorych otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi lekami hamującymi wychwyt zwrotny serotoniny, takimi jak: sertralina, citalopram, paroksetyna, wenlafaksyna.

Preparaty doustne o natychmiastowym uwalnianiu (kapsułki, krople) stosuje się w dawce 25–50 (12,5–100) mg, co 4–8 godzin, a preparaty o przedłużonym działaniu w dawce 50–200 mg co 12 godzin. Dawka dobową tramadolu nie powinna przekraczać 400 mg/dobę. Zastosowanie tramadolu w kroplach (20 kropli = 50 mg) pozwala na bardzo precyzyjne „zmiareczkowanie” poziomu bólu i skuteczne prowadzenie postępowania przeciwbólowego. Tramadol jest również dostępny w postaci preparatów połączonych z paracetamolem. Takie połączenie przyspiesza początek działania leku i wykazuje synergistyczny efekt przeciwbólowy [29].

Buprenorfina

Opioid o właściwościach częściowego agonisty receptora opioidowego μ oraz antagonisty do receptora κ . Cechą charakterystyczną dla częściowych agonistów

receptorów opioidowych jest występowanie tak zwanego efektu pułapowego. W przedziale dawek terapeutycznych (poniżej 7 mg buprenorfiny/dobę) krzywa zależności dawka-efekt układa się jednak linijnie, czyli każdemu zwiększeniu dawki buprenorfiny towarzyszy poprawa efektu przeciwbólowego. Buprenorfina zachowuje się jak czysty agonista. Efekt pułapowy jest uzyskiwany dopiero przy stosowaniu bardzo dużych, przekraczających 16 mg buprenorfiny/dobę (do tak wysokich dawek buprenorfiny nie dochodzi się nawet w terapii uzależnień). Buprenorfinę cechuje w — przeciwieństwie do innych, silnych opioidów — efekt pułapowy w zakresie depresyjnego działania na ośrodek oddechowy, co czyni lek ten szczególnie przydatnym w leczeniu bólu nienowotworowego. Wydalana jest w 70–80% w postaci niezmienionej drogą przewodu pokarmowego i tylko w 10–30% w postaci metabolitów z moczem, dlatego nie ma konieczności redukcji dawek leku u chorych z upośledzoną czynnością nerek. U pacjentów w podeszłym wieku jej dawkowanie nie wymaga istotnej modyfikacji. Niskie ryzyko rozwoju tolerancji powoduje, że w przeciwieństwie do czystych agonistów w przypadku buprenorfiny wolniej narasta tolerancja i znacznie rzadziej konieczne jest zwiększanie dawki leku. Mniej uporczywe jest również towarzyszące terapii zaparcie stolca. Z uwagi na silne powinowactwo buprenorfiny do receptorów opioidowych efekt przeciwbólowy występuje już przy związaniu 5–10% receptorów opioidowych, co pozostawia dużą „rezerwę opioidową” pozwalającą na stosowanie w razie potrzeby buprenorfiny w połączeniu z innymi opioidami (np. morfiną). Buprenorfina szybko się wchłania poprzez śluzówkę jamy ustnej, dlatego jest stosowana w postaci tabletek podjęzykowych w dawce początkowej 0,2–0,4 mg co 6–8 godzin, a ze względu na odpowiednio mały rozmiar cząsteczki i wysoką lipofilność — także w postaci przezskórnych plastrów uwalniających odpowiednio 35; 52,5 oraz 70 μ g buprenorfiny/godzinę. Czas działania plastra wynosi 4 dni, zwykle jednak dla wygody stosuje się go w stałe dni dwa razy w tygodniu, czyli co 3,5 doby [29].

Metadon

Silny opioid, który poza oddziaływaniem na receptor opioidowy μ działa prawdopodobnie również na receptor δ , aktywuje układ serotoninowy, jest także antagonistą receptora NMDA, choć ostatni z wymienionych mechanizmów działania ma niewielkie znaczenie kliniczne. To lek o najbardziej złożonej farmakokinetyce. Tylko 1% metadonu występuje we krwi, pozostała część tworzy rodzaj rezerwuaru w tkankach, stąd bardzo długi czas eliminacji tego leku. Metadon jest metabolizowany w wątrobie i ścianie

jelit do kilku nieaktywnych metabolitów, a następnie wydalany drogą nerek i przewodu pokarmowego (do 60%). Ilość metadonu wydalanego z moczem zależy od jego kwasowości: spadek pH moczu powoduje zwiększenie ilości metadonu wydalanego tą drogą. U chorych z niewydolnością nerek nie zmienia się klirens metadonu, ale zwiększa się ilość leku wydalanego drogą przewodu pokarmowego. Może być w związku z tym bezpiecznie stosowany u pacjentów z przewlekłą chorobą i niewydolnością nerek, również dializowanych. Okres półtrwania metadonu wydłuża się istotnie u chorych z ciężką niewydolnością wątroby, co nakazuje bardzo rozważne stosowanie metadonu w tej grupie chorych. Stosując metadon, należy pamiętać o jego długim i bardzo zmiennym czasie eliminacji, który wynosi 15–60 godzin, co oznacza, że po wprowadzeniu zmian w dawkowaniu stan równowagi pomiędzy absorpcją a wydalaniem ustala się najwcześniej po upływie kilku dni. Terapię metadonem rozpoczyna się zazwyczaj od dawek 2,5–5 mg podawanych doustnie co 12 godzin. Podobnie jak w przypadku innych silnych opioidów ważne są interakcje farmakodynamiczne metadonu z innymi lekami, w tym z benzodwuzepinami i innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN. Istnieją doniesienia o wystąpieniu zespołu serotoninowego u chorych leczonych metadonem w skojarzeniu z sertralina, wenlafaksyną i ciprofloksacyną. Metadon należy do leków, które wydłużają czas QT, co u pacjentów leczonych dużymi dawkami tego leku przy współistnieniu innych czynników sprzyjających występowaniu zaburzeń rytmu serca i w połączeniu ze stosowaniem innych leków, takich jak haloperidol, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, ciprofloksacyna, może być przyczyną wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca. Ze względu na to ryzyko nie zaleca się również łączenia metadonu z fentanylem [20, 29].

Tapentadol

Jest agonistą receptora opioidowego μ o powinowactwie 50 razy mniejszym od morfiny oraz inhibitorem zwrotnego wychwytu noradrenaliny, nie wykazuje natomiast wpływu na wychwyt zwrotny serotoniny. Tapentadol jest metabolizowany głównie w wątrobie (w 97%), a jego metabolity nie mają działania analgetycznego. Nie wykazano wpływu tapentadolu na enzymy CYP450, nie stwierdzono także istotnych klinicznie interakcji tapentadolu z innymi lekami, takimi jak: paracetamol, kwas acetylosalicylowy, NLPZ, omeprazol, metoklopramid. Tapentadol nie wywiera wpływu na układ serotoninergiczny, w związku z tym nie zwiększa ryzyka niekorzystnych interakcji po łącznym podaniu z lekami z grup SNRI, SSRI, trójcyklicznych antydepresantów (TCA, *tricyclic*

antidepressants) i lekami przeciwdrgawkowymi. Jest to bardzo ważne u znacznego odsetka pacjentów z bólem przewlekłym leczonych przy zastosowaniu terapii skojarzonej. W przeprowadzonych dotychczas badaniach doświadczalnych i klinicznych stwierdzono dobrą skuteczność tapentadolu zarówno w zespołach bólu ostrego (somatycznego i trzewnego), jak i przewlekłego, w tym także bólu neuropatycznego. Lek jest dobrze tolerowany, stwierdzono mniej przypadków zaprzestania leczenia w porównaniu do innych opioidów, mniejszą ilość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia) oraz dobre bezpieczeństwo leku dla układu krążenia. Tapentadol podawany jest drogą doustną w postaci preparatów o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 50–75–100 mg co 4–6 godzin (maksymalna dawka dobową — 600 mg) lub preparatów o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 25–50–100–150–200–250 mg 2 razy dziennie (maksymalnie do 500 mg na dobę). Niedawno lek uzyskał rejestrację także w Polsce (forma tabletek o natychmiastowym i kontrolowanym uwalnianiu została zarejestrowana w 2011 roku, a forma doustna w roztworze 2 mg w ml i 4 mg w ml — w 2013 roku), niestety preparat ten jest nadal niedostępny do sprzedaży w naszym kraju [29].

Oksykodon

Jest półsyntetycznym opioidem, agonistą receptora μ i κ . W porównaniu do morfiny oksykodon cechuje wysoka biodostępność. Oksykodon jest metabolizowany przy udziale CYP3A4 i CYP2D6. Udział w metabolizmie oksykodonu dwóch typów cytochromu P450 sprawia, że ryzyko interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami jest niewielkie. Nie zaleca się stosowania oksykodonu u chorych z ciężką niewydolnością nerek i wątroby. Działania niepożądane są podobne jak w wypadku innych opioidów. Stosowany jest drogą doustną, dożylną lub podskórną. Tabletki oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu są dostępne w dawkach 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg. W ostatnim okresie wprowadzono do terapii lek będący połączeniem oksykodonu z antagonistą receptora opioidowego — naloksonem w preparacie o kontrolowanym uwalnianiu. Dodatek naloksonu eliminuje zaparcia, nie wykazuje natomiast działania ośrodkowego, a dzięki temu nie odwraca efektu analgetycznego oksykodonu. Jest to możliwe dzięki bardzo intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu naloksonu (w 97% ulega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę), który zabezpiecza przed przedostawaniem się większych ilości naloksonu do krążenia systemowego [29].

Zespoły bólowe o typie bólu mieszanego u chorych ze stwardnieniem rozsianym

Bolesny skurcz toniczny (BST)

Występuje u 6–11% chorych na SM. Może występować jedno- lub dwustronnie. Jest to bezwolny skurcz mięśni, trwający mniej niż 2 minuty, który pojawia się kilka razy w ciągu doby, a wywołany jest przez dotyk, ruch, hiperwentylację lub emocje. Rozpoczyna się w obrębie twarzy, barku lub kończyn i rozprzestrzenia na sąsiednie obszary ciała. U prawie połowy pacjentów jest to ból o dużym natężeniu, który utrzymuje się przez kilka tygodni lub miesięcy, po czym zanika. Bolesny skurcz toniczny występuje częściej u pacjentów z postępującą postacią SM, koreluje z wiekiem, czasem trwania choroby i niesprawnością.

Objaw ten wynika z „pseudosynaptycznego” rozprzestrzeniania się samoistnych wyładowań generowanych przez aksony, które uległy demielinizacji. Dochodzi do wzmożonej aktywności związanej z uszkodzeniem torebki wewnętrznej, szypuły mózgu, rdzenia przedłużonego lub rdzenia kręgowego. Przyczyną bólu może być przejściowa ischemia, do której dochodzi w wyniku skurczu mięśni [5, 22].

W leczeniu BST stosowane są blokery napięciowo zależnych kanałów sodowych. W jednym randomizowanym badaniu wykazano skuteczność w leczeniu stosowanej dożylnie lidokainy. Sugeruje się również przydatność kanabinoidów, które mogą oddziaływać zarówno na komponent neuropatyczny, jak i nocycetywny w tym rodzaju bólu [5, 13, 22].

Ból towarzyszący spastyczności

U 50–60% chorych na SM występuje wzmożone napięcie mięśniowe lub ich sztywność. Niektóre ruchy nasilają spastyczność lub powodują skurcz. Pacjenci mogą odczuwać ból niezależnie od zaostrzeń i skurczów. Spastyczność jest związana z zaburzeniami hamowania na poziomie rdzenia kręgowego. Przyczyną bólu u pacjentów ze spastycznością upatruje się również w obwodowych receptorach, a OUN odgrywa pierwszoplanową rolę w uzyskaniu dobrej odpowiedzi na leczenie.

Leczenie polegające na redukcji spastyczności powoduje zmniejszenie dolegliwości bólowych.

Baklofen jest od wielu lat stosowany w leczeniu spastyczności i związanego z nią bólu. Jest agonistą receptorów GABA-B. Zmniejsza napięcie mięśni szkieletowych, hamując odruchy mono- i polisynaptyczne na poziomie rdzenia kręgowego, w których znajduje się punkt uchwytu leku. Dokładny mechanizm działania leku jest jednak nieznany. Stosowany jest doustnie w dawkach 10–100 mg/dobę. Baklofen stosowany

doustnie wykazuje szereg działań niepożądanych, zależnych od dawki, takich jak: osłabienie siły mięśniowej, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, senność, splątanie, hipotonia, które ograniczają stosowanie skutecznych dawek leku. Znacząco mniej działań niepożądanych występuje podczas dokanałowego podawania leku, jednak w Polsce jest to procedura rzadko stosowana z powodu wysokiej ceny pompy i braku dostępności baklofenu w postaci ampułkowej (preparat o nazwie Loresal musi być sprowadzany z Niemiec). Dawka baklofenu podawanego dokanałowo wynosi 1/100 dawki doustnej. Skuteczna może być także **tizanidyna**. Tizanidyna jest agonistą receptora alfa-2-adrenergicznego i hamuje postsynaptyczne impulsy nerwowe na poziomie rdzenia kręgowego. Hamuje również interneurony rdzeniowe, które pośredniczą w przekazywaniu bodźców. W efekcie powoduje zwiótkzenie mięśni szkieletowych. Leczenie rozpoczyna się zwykle od 4 mg podawanych w dwóch dawkach. Dawka terapeutyczna wynosi 4–36 mg. Najczęściej spotykane działania niepożądane to: zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia rytmu serca i ortostatyczne spadki ciśnienia. W leczeniu stosowany jest również **tolperyzon**, który działa w oparciu o mechanizm ośrodkowy, poprzez hamowanie dróg polisynaptycznych tworzących siatkowatego, układu limbnicznego i podwzgórza, a także neuronów wstawkowych rdzenia kręgowego. Tolperyzon blokuje również neurony adrenergiczne. Jednak mechanizm jego działania nie jest do końca wyjaśniony. Do częstych działań niepożądanych należą: brak łaknienia, zaburzenia snu, zawroty głowy, niedociśnienie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, nudności, biegunka i ogólne zmęczenie. **Benzodwiazepiny** silnie i wybiórczo zwiótkają mięśnie szkieletowe. Wykazują również działanie uspokajające, przeciwlękowe i przeciwdrgawkowe. Benzodwiazepiny działają poprzez aktywację kompleksów GABA-A i otwarcie kanałów chlorkowych. Ich zastosowanie ogranicza jednak wysoki potencjał uzależniający oraz działania niepożądane (nadmierna senność). Pojedyncze doniesienia wykazują skuteczność **gabapentyny**. Jest to lek przeciwdrgawkowy, strukturalnie podobny do GABA, jednak jego główny mechanizm działania polega na hamowaniu podjednostki alfa-2 patologicznego kanału wapniowego. Brakuje jednak dobrych badań klinicznych potwierdzających skuteczność gabapentyny w leczeniu spastyczności. W leczeniu spastyczności mogą być przydatne również **kanabinoidy** (w Polsce kanabinoidy zarejestrowane są tylko do leczenia spastyczności w SM). Działają one poprzez receptory kanabinoidowe CB1 i CB2. Receptory CB1 zlokalizowane są na zakończeniach nerwowych w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym (wspólnie

z receptorami waniloidowymi (TRPV1). Modyfikują one uwalnianie neurotransmiterów do szczeliny synaptycznej. Receptory CB2 zlokalizowane są głównie w komórkach immunologicznie kompetentnych oraz w neuronach obwodowych (w tym w dolnych drogach moczowych). Kanabinoidy charakteryzują się dużą skutecznością działania: około 50% leczonych osiąga ponad 30% ulgę w zakresie spastyczności, bólu i objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Stymulacja receptorów CB1 reguluje czynność szlaków GABA-ergicznych, glutaminergicznego i dopaminergicznego oraz aktywuje kanały potasowe i potencjałozależne kanały wapniowe. Stymulacja receptorów CB2 powoduje modulację odpowiedzi immunologicznej oraz działanie przeciwbólowe i przeciwskurczowe. Receptory CB2 koordynują również fikcje. Ten unikatowy mechanizm działania sprawia, że stymulacja endogennych receptorów kanabinoidowych wpływa na większość objawów w SM (spastyczność, ból, zaburzenia snu i zaburzenie fikcji). W odróżnieniu od baklofenu i/lub tizanidyny kanabinoidy wykazują większe powinowactwo do grup mięśni spastycznych. Do częstych działań niepożądanych kanabinoidów należą: zawroty głowy, senność, nudności, zaburzenia koncentracji, zaburzenia emocjonalne, zmęczenie i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Sativex (nabiximols) jest preparatem z wyboru w leczeniu objawowym chorych z SM. W skład leku wchodzi standaryzowane ekstrakty kanabinoidów, pochodzących z dwóch klonów konopi indyjskich. Jeden z nich wytwarza duże ilości delta-9-tetrahydrokanabinolu (THC), a drugi – kanabidol (CBD). Te dwa kanabinoidy stanowią około 70% składu leku. Pozostałe 30% to śladowe ilości innych kanabinoidów, terpenoidy, sterole i trójglicerydy. Sativex działa na oba typy receptorów kanabinoidowych CB1 i CB2. THC jest częściowym agonistą obu typów receptorów kanabinoidowych, cechuje go jednak wyższe powinowactwo w stosunku do receptorów CB1, co odpowiada za jego działanie psychoaktywne. CBD cechuje się mniejszym powinowactwem do obu receptorów i wywiera działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów CB1. CBD wraz z THC działa synergistycznie, antagonizując działanie psychoaktywne i sedacyjne, nasilając pozytywne efekty kliniczne kanabinoidów. Po podaniu THC i CBD ulegają one szybkiemu wchłonięciu i pojawiają się w osoczu w ciągu 15 minut. Wartości stężenia w osoczu, po podaniu na śluzówkę jamy ustnej są mniejsze od wartości tego parametru po podaniu drogą wziewną, gdyż w tym przypadku wchłanianie jest wolniejsze, a redystrybucja do tkanki tłuszczowej szybsza. Po podaniu kilku/kilkunastu dawek stężenie obu kanabinoidów w osoczu ulega stabilizacji i nie pojawiają się już nagłe wzrosty stężeń (obserwowane po pierwszych

Tabela 3. Leczenie bólu mieszanego związanego ze spastyką (wg [22])

Rodzaj bólu Występowanie (%)	Mechanizm powstawania bólu	Możliwości leczenia
Bolesny skurcz toniczny (6–11%)	Wyładowania ektopowe o dużej częstotliwości, generowane przez ogniska demielinizacyjne w szlakach rdzeniowo-korowych, indukuje skurcz mięśni, który może prowadzić do powstania ischemicznego bólu mięśniowego	Blokery kanału sodowego Kanabinoidy
Ból towarzyszący spastyczności (50–60%)	Zaburzenia procesów hamowania wynikające z uszkodzenia układu nerwowego, które prowadzi do powstania wzmożonego napięcia mięśni i ich przykurczów, którym może towarzyszyć ból	Leki zmniejszające napięcie mięśniowe Kanabinoidy

podaniach droga wziewną), które są odpowiedzialne za psychoaktywne działanie kanabinoidów. Inne leki stosowane w leczeniu spastyczności to: dantrolen i toksyna botulinowa A (tab. 3) [5, 13, 22].

Ból związany z leczeniem

Stosowanie **interferonu beta** może wywoływać objawy grypopodobne u dużej grupy pacjentów. Objawy te są przez niektórych opisywane jako bóle mięśniowe i mogą się utrzymywać kilka miesięcy. Kilka doniesień wykazuje również wpływ interferonu beta na wystąpienie lub zaostrzenie bólów głowy — może to dotyczyć 2–41% pacjentów leczonych interferonem. U pacjentów leczonych octanem glatirameru i natalizumabem nie obserwowano zwiększenia częstości występowania bólu głowy.

Przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów może prowadzić do powstania osteoporozy i następnych konsekwencji bólowych tej jednostki chorobowej [13, 22].

Leczenie ból związany z odleżynami

Morfinę można zastosować na błony śluzowe, jak również na zmienioną chorobowo skórę (owrzodzenie, odleżyna). Na zmiany skórne z powodzeniem może być stosowany 0,1% żel z morfiną. Do żelu warto dołączyć metronidazol, który poza działaniem przeciwbakteryjnym i przeciwprzeczerniowym pochłania też nieprzyjemny zapach. Przed zastosowaniem wymienionych preparatów na powierzchnię skóry obowiązuje wcześniejsze chirurgiczne opracowanie rany [15]. Ból związany z odleżynami wymaga często systemowego, a nie tylko miejscowego leczenia analgetykami.

Podsumowanie

Czynnikami ryzyka zwiększającymi częstotliwość bólu u chorego z SM są: długi czas trwania choroby, podeszły wiek, niesprawność znacznego stopnia, pierwotnie postępujący przebieg choroby i czynniki psychospołeczne. Częstość występowania bólu u kobiet i mężczyzn jest podobna, ale natężenie bólu jest większe u kobiet [30].

U chorego na SM ból związany z nadmierną spastycznością i bolesnymi skurczami mięśni stanowi podstawowy problem. Baklofen, lek stosowany najczęściej, charakteryzuje się niską penetracją przez barierę krew-mózg i najlepiej, aby był podawany bezpośrednio nardzeniowo za pomocą specjalnej pompy. Duże nasze nadzieje budzi nowy zarejestrowany w Polsce do leczenia spastyczności w SM lek z grupy kanabinoidów — Sativex, jednak ogromnym ograniczeniem w terapii tym preparatem jest jego bardzo wysoka cena i brak refundacji.

Skuteczne leczenie bólu u chorych na SM jest możliwe, ale wymaga współdziałania wielu specjalistów i zastosowania różnych metod terapii. Stosowane wielokierunkowo poprawia jakość życia chorych. Wskazane byłoby, aby chorzy w schyłkowym okresie choroby mieli szerszy dostęp w Polsce do opieki paliatywnej [12].

Piśmiennictwo

1. Ben-Zacharia A.B., Lublin F.D. Palliative care in patients with multiple-sclerosis. *Neurol. Clin.* 2001; 19: 801–827.
2. Edmonds P., Hart S., Gao W. Palliative care for people severely affected by multiple sclerosis evaluation of a novel palliative care service. *Mult. Scler.* 2010; 16: 627–636.
3. Voltz R. Palliative care for multiple sclerosis a countere-intuitive approach? *Mult. Scler.* 2010; 16: 515–517.
4. Selmaj K. Stwardnienie rozsiane. Termedia, Poznań 2006.
5. O'Connor A.B., Schwid S.R., Herrmann D.N. i wsp. Pain associated with multiple sclerosis systematic review and proposed classification. *Pain* 2008; 137: 96–111.
6. European MS Platform. www.ms-in-europe.com
7. Nurmikko T.J., Gupta S., MacIver K. Multiple sclerosis — related central pain disorders. *Curr. Pain Headache Rep.* 2010; 14: 189–195.
8. Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce — ocena epidemiologiczna. *Akt. Neurol.* 2009; 9: 91–97.
9. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol. Sci.* 2001; 22: 117–139.
10. Fredrikson S., Cheng Q., Jang G.X., Wasserman D. Elevated suicide risk among patients with multiple sclerosis in Sweden. *Neuroepidemiol.* 2003; 22: 146–152.
11. Stenager E.N., Stenager E., Koch-Henriksen N. Suicide and multiple sclerosis an epidemiological investigation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992; 55: 542–545.

12. Broła W., Kasprzak M., Fudala M., Opara J. Opieka paliatywna nad pacjentami ze stwardnieniem rozsianym. *Medycyna Paliatywna* 2013; 5(2): 41–47.
13. Bartosik-Psujek H., Malec-Milewska M., Berkowicz T., Jedrzejewski B., Radziszewski P., Selmaj K. Nowoczesne leczenie objawowe w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurochirurgiczny* 2013; 4 (9): 160–171.
14. Kalia L.V., O, Connor P.W. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2005; 11: 322–327.
15. Malec-Milewska M. Powierzchniowe lub przezskórne podawanie leków w terapii bólu. W: Chory na nowotwór. Kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. Medical Education. Warszawa 2013: 157–177.
16. Warnel P. The pain experience of multiple sclerosis population: a descriptive study. *Axome* 1991; 13: 26–28.
17. Love S., Coakham H.B. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 2001; 124: 2347–2360.
18. Stępień A. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i rekomendacje Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, część II. *Neurologia Neurochirurgia Polska* 2014, in press.
19. Woron J., Jakowicka-Wordliczek J., Filipczak-Bryniarska J., Dobrogowski J. Koanalgetyki w leczeniu bólu. W: Chory na nowotwór. Kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. Medical Education. Warszawa 2013: 95–111.
20. Woron J., Filipczak-Bryniarska J., Krzanowska K., Wordliczek J. Najczęstsze niekorzystne interakcje leków. W: Chory na nowotwór. Kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. Medical Education. Warszawa 2013: 219–247.
21. Malec-Milewska M., Dobrogowski J., Sękowska A. Inwazyjne metody leczenia bólu u chorego na nowotwór. W: Chory na nowotwór. Kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. (red.). Medical Education. Warszawa 2013: 309–329.
22. Truini A., Barbanti P., Pozzilli C., Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2013; 260: 351–367.
23. Zajączkowska R., Malec-Milewska M., Adamczyk A. Charakterystyka kliniczna i leczenie bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór. W: Chory na nowotwór. Kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. Medical Education. Warszawa 2013: 413–435.
24. Harat M., Sokal P., Harat A. Leczenie neurochirurgiczne bólu u chorego na nowotwór. W: Chory na nowotwór. Kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. (red.). Medical Education. Warszawa 2013: 329–343.
25. Beck R.W., Cleary P.A., Trobe J.D. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1764–1769.
26. Svendsen K.B., Jensen T.S., Overvad K., Hansen H.J., Koch-Henriksen N., Bach F.W. Pain in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 1089–1094.
27. De Santi L., Monti L., Menci E., Bellini M., Annunziata P. Clinical radiologic heterogeneity of occipital neuralgiform pain as multiple sclerosis relapse. *Headache* 2009; 49: 304–307.
28. Woron J., Filipczak-Bryniarska J., Engels Z., Wordliczek J. Nieopiodowe leki przeciwbólowe w terapii bólu. W: Chory na nowotwór. Kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. Medical Education. Warszawa 2013: 55–57.
29. Zajączkowska R., Wordliczek J., Dobrogowski J. Opioidowe leki przeciwbólowe. W: Chory na nowotwór. Kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. Medical Education. Warszawa 2013: 77–95.
30. Osborne T.L., Jensen M.P., Ehde D.M., Hanley M.A., Kraft G. Psychosocial factors associated with pain intensity, pain-related interference, and psychological functioning in persons with multiple sclerosis and pain. *Pain* 2007; 127: 52–62.